

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : **2 723 316**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)
⑫ N° d'enregistrement national : **94 09875**
⑤ Int Cl⁶ : A 61 K 31/375, 31/19(A 61 K 31/375, 31:335, 33:24,
31:375, 33:06)(A 61 K 31/19, 31:335, 33:24, 31:19, 33:06)

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** **A1**

⑫ Date de dépôt : 04.08.94.

⑬ Priorité :

⑭ Demandeur(s) : THOREL JEAN NOEL — FR.

⑮ Inventeur(s) :

⑯ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 09.02.96 Bulletin 96/06.

⑰ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑱ Références à d'autres documents nationaux
apparentés : DIVISION DEMANDEE LE 21/08/95
BENEFICIAIRE DE LA DATE DE DEPOT DU
18/06/93 DE LA DEMANDE INITIALE N° 93 07402
(ARTICLE L.612-4) DU CODE DE LA PROPRIÉTÉ
INTELLECTUELLE

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire : GERMAIN ET MAUREAU.

㉑ COMPOSITIONS ET PREPARATIONS DEPIGMENTANTES DE LA PEAU, A USAGES PHARMACEUTIQUES OU
COSMETIQUES.

㉒ L'invention concerne une composition dépigmentante
de la peau comprenant la combinaison synergique, d'une
part d'au moins une substance inhibant la tyrosinase, et
d'autre part d'au moins un acide organique biocompatible
et/ou d'au moins un de ses dérivés. Elle a aussi pour objet
toute préparation pharmaceutique ou cosmétique compren-
ant à titre de principe actif une telle composition.

FR 2 723 316 - A1



La présente invention concerne le traitement, notamment par voie topique, des troubles pigmentaires de la peau, plus précisément, l'invention s'intéresse aux dysfonctionnements du système mélanocytaire ou dyschromies, générant une hyperpigmentation de la peau, par accumulation de mélanine ou de pigments différents dans l'épiderme, et/ou par l'hyperactivation du système mélanocytaire.

En conséquence, l'invention concerne tout d'abord une composition ou principe actif, susceptible de traiter les troubles de pigmentation précédemment décrits. Ensuite l'invention concerne différentes préparations incorporant un tel principe actif, à usage thérapeutique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, et à usage cosmétique.

Il convient au préalable de rappeler que la couleur de la peau est déterminée par :

- le nombre de mélanocytes, leur niveau d'activité,
- la nature chimique des mélanines,
- le nombre, le type et le mode de répartition des mélanosomes dans les kératinocytes,
- le taux d'élimination et/ou de dégradation des mélanosomes,
- la localisation en profondeur des pigments mélaniques.

Les dyschromies sont de deux ordres : hypo ou hyperpigmentation. La présente invention s'intéresse au traitement des hyperpigmentations.

Les hyperpigmentations sont provoquées par une production excessive de mélanine ou une accumulation de différents pigments.

Parmi les troubles dus à une hyperpigmentation, on peut distinguer les éphélides ou taches de rousseur, le mélasma ou masque de grossesse et les lentigines séniles ou taches de vieillesse.

Les éphélides sont ces petites taches jaunes ou brun-clairs, qui apparaissent surtout sur les zones

exposées à la lumière et connaissent une évolution saisonnière qui traduit l'influence du soleil. Très banales et fréquentes chez les sujets roux et blonds à peau fine, elles apparaissent dans la deuxième enfance.
5 Elles se multiplient souvent à l'adolescence et s'atténuent à l'âge adulte.

Le nombre de mélanocytes n'augmente pas mais les mélanosomes sont plus volumineux et la quantité de mélanine dans la couche basale plus importante.

10 Il faut protéger la peau des radiations solaires et un traitement par des compositions dépigmentantes peut être envisagé.

Le mélasma réalise une pigmentation en nappe du visage, favorisée par une exposition aux radiations solaires. Appelé aussi chloasma ou masque de grossesse, il apparaît dans la deuxième partie de la grossesse.
15

Fréquent surtout chez la femme brune, il disparaît le plus souvent après l'accouchement. Il peut survenir en dehors de la grossesse, en cours de traitement par des oestroprogestatifs.
20

Cette hypermélanose provient d'un hyperfonctionnement des mélanocytes. Certains facteurs hormonaux rendraient les mélanocytes plus réactifs aux stimuli tels que les ultra-violets.

25 Le traitement par une composition dépigmentante peut donner de bons résultats. Il convient de protéger les mélanocytes de la stimulation lumineuse par l'application de filtres solaires et/ou écrans solaires.

Les lentigines séniles sont dues au fait qu'au cours du vieillissement, le nombre de mélanocytes diminue, mais on observe une prolifération anormale et localisée des mélanocytes de la jonction dermo-épidermique. Ce phénomène se traduit par une hyperpigmentation en tâches sur les régions du corps les plus exposées à la lumière.
30

35 Ces tâches brunes, bien délimitées, siègent sur le dos des mains et sur le visage. Elles apparaissent vers la

cinquantaine, se multiplient et persistent indéfiniment. Les compositions dépigmentantes peuvent être utilisées pour traiter ce type de lésions.

De manière générale, ces compositions ou agents
5 dépigmentants sont des composés chimiques susceptibles d'interférer à l'échelon tissulaire ou subcellulaire, avec un ou plusieurs des phénomènes précités.

Schématiquement, et compte tenu des développements précédents, la dépigmentation de la peau peut être obtenue
10 soit en détruisant les mélanocytes à l'aide d'agents mélanocytotoxiques, soit en diminuant ou en altérant leur capacité de synthèse mélanique.

A ce jour, seuls les agents mélanocytotoxiques, et en particulier l'hydroquinone et ses éthers, sont
15 utilisés, ce qui fait que en raison de la dépigmentation en plaques irréversible qu'ils engendrent jusqu'à créer des vitiligos, les traitements actuels entraînent plus de désagrément que l'hyperpigmentation elle-même.

Dans ce contexte, la mise au point de compositions
20 de traitement non toxiques et possédant des effets dépigmentants réversibles est urgente.

La Demanderesse a découvert que l'utilisation d'au moins une substance inhibant la tyrosinase, en combinaison avec au moins un acide organique biocompatible répondait
25 aux exigences précitées.

Par "biocompatible", on entend la propriété selon laquelle le composé présente une innocuité au niveau cutané.

A l'innocuité de ladite substance inhibitrice et
30 et dudit acide organique, et au caractère réversible de la dépigmentation obtenue, s'ajoute l'efficacité élevée des compositions, par synergie des constituants.

Préférentiellement, les substances inhibitrices de la tyrosine sont choisies parmi les flavonoïdes, et en
35 particulier les flavones, les catéchines, les leucoanthocyanes et les anthocyanes ainsi que leurs

polymères, et/ou parmi l'amino-2-désoxy-2-glucose et ses dérivés.

Une composition de l'invention peut comprendre une substance choisie dans le premier groupe, et
5 une substance choisie dans le second groupe.

Selon l'invention, un flavonoïde préférentiel est choisi parmi la phénylflavone, l'amyrine, la morusine, la kuwanone et le tritelpénoïde, et les polyhydroxyflavones.

Le ou les flavonoïdes sont avantageusement
10 présents en une concentration pondérale comprise entre $10^{-5}\%$ et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre $10^{-4}\%$ et 5%, ou mieux entre $10^{-3}\%$ et 1%.

L'amino-2-désoxy-2-glucose et/ou ses dérivés sont
15 de préférence présents en une concentration pondérale comprise entre $10^{-3}\%$ et 40% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre $10^{-2}\%$ et 10%.

L'acide organique biocompatible est notamment choisi parmi les acides organiques hydroxylés, et de
20 préférence parmi l'acide ascorbique, l'acide lactique et l'acide citrique. Les dérivés d'acide organique biocompatible sont notamment choisis parmi le palmitate d'ascorbyle et le magnésium phosphate d'ascorbyle.

Dans les compositions de l'invention, la
25 concentration pondérale de l'acide organique et/ou ses dérivés, est comprise entre $10^{-3}\%$ et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,05% et 10%.

En outre, les compositions de l'invention peuvent
30 incorporer une substance susceptible d'absorber la mélanine, telle qu'un silicate d'aluminium, en présence de préférence en une concentration pondérale comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 5%.

35 Quand elles sont utilisées en présence de soleil, les compositions comprennent des substances protectrices

vis-à-vis de la lumière en général, et des rayonnements UV en particulier, telles que des particules capables de réfléchir la lumière dont les dimensions sont notamment comprises entre 5 et 100 nanomètres, par exemple des composés minéraux ou organométalliques, comme le dioxyde de titane, qui est avantageusement présent en une concentration pondérale comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 30%, et/ou des substances capables d'absorber la lumière telles que des filtres solaires, utilisés aux concentrations recommandées par la législation.

En effet, l'effet de stimulation du système pigmentaire par les rayonnements UV est tel, que les propriétés dépigmentantes de compositions de l'invention, n'incorporant pas les substances protectrices précitées, seraient significativement diminuées.

Au surplus, la Demanderesse s'est aperçue que l'utilisation de phospholipides, comme la lécithine, dans les compositions de l'invention en concentration pondérale avantageusement comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 5%, favorise la pénétration de l'ensemble des principes actifs de la composition.

Selon l'invention, les compositions décrites ci-dessus sont avantageusement formulées pour une application topique, notamment sous forme de crème ou de lotion.

La présente invention est maintenant illustrée par des exemples de formulation de compositions.

Exemple 1

Formulation d' une préparation pharmaceutique consistant en une crème dépigmentante comprenant une composition de l'invention

*Principes actifs

Substance inhibant la tyrosinase:

Flavonoïdes extraits de murier	2,00%
Amino-2-désoxy-2-glucose	1,00%

	<u>Dérivé d' acide organique:</u>	
	Palmitate d'ascorbyle	0,10%
	Magnésium 2-phosphate-2-L-ascorbyle	4,00%
	*Silicate d'aluminium	10,00%
5	*Excipients	
	Steareth-2	3,00%
	Steareth-21	2,00%
	Alcool stéarique	3,00%
	Hydroxystéarate de glycéryle	1,00%
10	Benzoate d'alkyle C12-15	3,00%
	Adipate de dioctyle	4,00%
	Huile minérale	3,00%
	Phénoxyéthanol et p-hydroxy-benzoate de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle	0,80%
15	Diméthicone	0,20%
	Butylène glycol	3,00%
	Gomme de xanthan	0,20%
	Citrate de sodium et extrait de citron et extrait de concombre	5,00%
20	Imidazolidinyl-urée	0,30%
	Parfum	0,20%
	Eau	qs 100.00

Exemple 2

25 Formulation d'une préparation cosmétique consistant en une crème éclaircissante comprenant une composition de l'invention

***Principes actifs**

30	<u>Substance inhibant la tyrosinase:</u>	
	Flavonoïdes extraits de réglisse	0,05%
	Isoquercétine	0,10%
	Amino-2-désoxy-2-glucose	0,10%
35	<u>Acide organique:</u>	
	Acide lactique	5,00%

	Acide citrique	0,03%
	*TiO₂ à titre d'écran solaire	20,00%
	*Benzophénone-3 à titre de filtre solaire	2,00%
	*Excipients	
5	Polysorbate 80	1,00%
	Alcool éthylique	3,00%
	Polyéthylène glycol-600	5,00%
	Citrate de sodium	0,20%
	p-hydroxy-benzoate de méthyle	0,10%
10	Parfum	qs
	Eau	qs 100%

Exemple 3

Formulation d' une préparation cosmétique

15 consistant en une crème dépigmentante comprenant une composition de l'invention

***Principes actifs:**

	Flavonoïdes extraits de murier	1,00%
	Amino-2-désoxy-2-glucose	0,20%
20	Acide lactique	1,00%
	Acide ascorbique	2,00%
	*Lécithine	1,00%
	*TiO₂	2,00%

***Excipients:**

25	Acide stéarique	1,75%
	Glycéride hydrogéné de soja	3,00%
	Alcools cétyliques et stéaryliques/ceteareth-20	1,00%
	Stérol de soja	0,50%
30	Squalane	2,50%
	Pentaérythriol de tétrapélargonate	3,00%
	Triglycéride caprique ou caprylique	1,00%
	Benzoate d' alkyle en C12-C15	1,50%
	Diméthicone	0,50%
35	Oléate de butyloctyle	2,00%
	Carbomer 941	0,15%

	Carbomer 934	0,10%
	Butylène-1,3 glycol	5,00%
	Triéthanolamine 99%	1,03%
	Parfum et conservateurs	qs
5	Eau désionisée	qs100%

REVENDECATIONS

1. Composition dépigmentante de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend la combinaison synergique, d'une part d'au moins une substance inhibant
5 la tyrosinase, et d'autre part d'au moins un acide organique biocompatible et/ou au moins un dérivé de ce dernier.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de la
10 tyrosinase est un flavonoïde choisi parmi les flavones, les catéchines, les leucoanthocyanes et les anthocyanes, ainsi que leurs polymères.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit flavonoïde est choisi parmi
15 la phénylflavone, l'amyrine, la morusine, la kuwanone et le tritelpénoïde, et les polyhydroxyflavones.

4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la substance inhibitrice de la tyrosinase est choisi parmi l'amino-2-désoxy-2-glucose et
20 ses dérivés.

5. Composition selon la revendication 2 ou 3, caractérisée en ce que le flavonoïde est présent en une concentration pondérale comprise entre $10^{-5}\%$ et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence
25 comprise entre $10^{-4}\%$ et 5% , ou mieux entre $10^{-3}\%$ et 1% .

6. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'amino-2-désoxy-2-glucose et/ou ses dérivés sont présents en une concentration pondérale comprise entre $10^{-3}\%$ et 40% par rapport au poids total de
30 la composition, de préférence comprise entre $10^{-2}\%$ et 10% .

7. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit acide organique biocompatible est choisi parmi les acides organiques hydroxylés, et notamment parmi l'acide ascorbique, l'acide lactique et
35 l'acide citrique.

8. Compositon selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé d'acide organique biocompatible est choisi parmi les dérivés de l'acide ascorbique tels que le palmitate d'ascorbyle et le magnésium phosphate d'ascorbyle.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1, 7 ou 8, caractérisée en ce que l'acide organique biocompatible et/ou ses dérivés sont présents en une concentration pondérale comprise entre $10^{-3}\%$ et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,05% et 10%.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une substance susceptible d'absorber la mélanine, notamment un silicate d'aluminium.

11. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que ladite substance susceptible d'absorber la mélanine est présente en une concentration pondérale comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 5%.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend des substances susceptibles de réfléchir ou absorber la lumière choisies parmi des particules, dont les dimensions sont notamment comprises entre 5 et 100 nanomètres, constituées de composés minéraux ou organométalliques, comme le dioxyde de titane, ou parmi les filtres solaires.

13. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le dioxyde de titane est présent en une concentration pondérale comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 30%.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend un phospholipide.

5 15. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce que le phospholipide est la lécithine et est présent en une concentration pondérale comprise entre 0,01% et 50% par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 0,01% et 5%.

10 16. Préparation pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, et un support, substrat ou excipient physiologiquement acceptable.

15 17. Préparation cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, et un excipient compatible avec les parties superficielles du corps humain.

20 18. Préparation selon l'une quelconque des revendications 16 et 17, caractérisée en ce qu'elle est formulée pour une application topique, notamment sous la forme d'une crème ou lotion.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 680 466 (FISCHER PHARMACEUTICAL LTD) 26 Février 1993 * le document en entier *	1-3,5, 7-9,12, 13,16-18
X	GB-A-2 265 086 (PACIFIC CHEMICAL CO. LTD) * le document en entier *	1,4,7-9, 16-18
X	EP-A-0 561 305 (EISAI CO. LTD) * le document en entier *	1,7
X	EP-A-0 423 929 (SANSO SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) * le document en entier *	1,7
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14 no. 485 (C-772) & JP-A-02 200610 (NICHIREI CORP.) 8 Août 1990, * abrégé *	1,2,7
A	DE-A-42 42 876 (BEIERSDORF AG) * le document en entier *	1-3,7,16
A	EP-A-0 308 919 (SANSO SEIYAKU CO. LTD) * le document en entier *	1,4,6,7, 16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
4 Mai 1995		Couckuyt, P
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		